Garamycin® Solutions injectables

ESSEX CHEMIE

OEMéd

Composition
Garamycin solution injectable
1,5 ml contient:

Principe actif: Gentamicinum 60 mg ut Gentamicini sulfas.

Excipients: Natrii edetas, Antiox.: E 223 4,8 mg, Conserv.: E 216 0,3 mg, E 218 2,7 mg, Aqua q.s. ad solutionem pro 1,5 ml.

2 ml contient:

Principe actif: Gentamicinum 80 mg ut Gentamicini sulfas.

Excipients: Natrii edetas, Antiox.: E 223 6,4 mg, Conserv.: E 216 0,4 mg, E 218 3,6 mg, Aqua q.s. ad solutionem pro 2 ml.

Garamycin Pediatric solution injectable
2 ml contient:

Principe actif: Gentamicinum 20 mg ut Gentamicini sulfas.

Excipients: Natrii edetas, Antiox.: E 223 3,2 mg, Conserv.: E 216 0,4 mg, E 218 2,6 mg, Aqua q.s. ad solutionem pro 2 ml.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Garamycin solution injectable
1 ampoule de 1,5 ml contient 60 mg de gentamicine.

1 ampoule/1 flacon-ampoule de 2 ml contient 80 mg de gentamicine.

Garamycin Pediatric solution injectable
1 flacon-ampoule de 2 ml contient 20 mg de gentamicine.

Indications/Possibilités d'emploi
La Garamycin est utilisée pour le traitement des infections causées par les germes sensibles à la gentamicine spécifiés (voir «Propriétés/Effets»):

septicémie, bactériémie, septicémie du nouveau-né;

infections des reins et des voies urinaires;

infections des organes génitaux;

infections des voies respiratoires (voir traitement adjuvant par inhalation);

infections des os, des articulations, des parties molles et de la peau;

plaies et brûlures infectées;

infections intra-abdominales (y compris péritonite);

infections pelviennes (y compris l'avortement septique);

infections du tractus gastro-intestinal;

infections du système nerveux central (méningite);

infections oculaires (voir traitement adjuvant par voie sous-conjonctivale).

Si l'on suspecte ou si l'on peut mettre en évidence une septicémie à germes Gram négatif, la Garamycin peut être envisagée comme antibiotique de première intention pour un traitement combiné. Si l'on suspecte une septicémie et que le germe n'est pas connu, la gentamicine peut être utilisée en association avec un antibiotique du groupe des pénicillines. Une fois fixé sur l'identité du microorganisme et sa sensibilité, on poursuivra le traitement à l'aide d'un antibiotique approprié. Si l'on suspecte des germes anaérobies, l'administration de Garamycin doit être complétée par un traitement antimicrobien approprié.

Le recours à des tests bactériologiques est indispensable pour identifier le germe responsable de l'infection et déterminer sa sensibilité à la gentamicine. Il existe, pour tester la sensibilité des bactéries à la gentamicine, des disques contenant 10 µg de gentamicine.

La Garamycin en association avec la carbénicilline a été utilisée avec succès pour combattre des infections à Pseudomonas aeruginosa mettant en danger la vie du patient.

La Garamycin est également efficace pour le traitement de graves infections à staphylocoques.

En chirurgie, un traitement par la Garamycin dirigé contre des infections que l'on suppose ou sait être dues à des germes sensibles peut être mis en oeuvre avant même l'intervention et poursuivi un peu au-delà de celle-ci. Cette façon de procéder est particulièrement indiquée lors d'opérations présentant un risque élevé d'infection (tractus gastro-intestinal, voies biliaires et urinaires, etc.).

Lors d'infections pulmonaires graves, on peut également compléter le traitement systémique par des instillations endotrachéales ou des inhalations de Garamycin.

La gentamicine peut être administrée par voie sous-conjonctivale en cas d'endophtalmie due à des souches sensibles de microorganismes. On peut aussi utiliser la gentamicine à titre préventif chez les patients devant subir une intervention intraoculaire à haut risque d'infection, notamment si les cultures ou frottis préopératoires ont révélé la présence de germes Gram négatif.

Les recommandations officielles relatives à l'utilisation adéquate des antibiotiques doivent être respectées, en particulier les recommandations visant à empêcher l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi
La Garamycin peut être injectée par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-conjonctivale ou intracapsulaire, inhalée ou administrée par instillation endotrachéale directe. La dose recommandée pour les utilisations intraveineuse et intramusculaire est identique.

Le poids au début du traitement sert de base au calcul de la dose correcte.

Dose usuelle
Patients ayant une fonction rénale normale
Adultes
En cas d'infections sévères, la dose est de 3 mg/kg/jour, répartie en 3 doses égales, administrées toutes les 8 heures.

Pour des raisons pratiques, les directives posologiques simplifiées suivantes peuvent être observées:

Patients d'un poids supérieur à 60 kg: 80 mg (2 ml) trois fois par jour ou 120 mg (3 ml) toutes les 12 heures.

Patients pesant moins de 60 kg: 60 mg (1,5 ml) trois fois par jour.

En cas d'infections menaçant le pronostic vital, on pourra donner jusqu'à 5 mg/kg/jour en trois ou quatre doses égales. Ces doses seront ramenées à 3 mg/kg/jour sitôt que l'état clinique le permettra. Chez ces patients, il est recommandé de contrôler les taux plasmatiques de l'antibiotique afin de s'assurer qu'ils sont adéquats et ne dépassent pas un certain plafond. Les concentrations maximales devraient généralement se situer entre 4–6 µg/ml.

Dans les infections générales et les infections de voies urinaires de caractère modéré, dans lesquelles le micro-organisme responsable est hautement sensible, on peut envisager une dose de 2 mg/kg/jour fractionnée en deux doses égales. Si la réaction clinique n'est toutefois pas immédiate, la posologie sera augmentée à 3 mg/kg/jour, à administrer en trois doses égales.

En cas d'infections chroniques ou récidivantes des voies urinaires, la Garamycin peut être administrée en doses journalières uniques de 160 mg pendant 7–10 jours.

Enfants
Enfants: 6–7,5 mg/kg/jour (2,0–2,5 mg/kg toutes les 8 heures).

Nouveau-nés de plus d'une semaine et nourrissons: 7,5 mg/kg/jour (2,5 mg/kg toutes les 8 heures).

Prématurés ou nouveau-nés âgés d'une semaine ou moins: 5–6 mg/kg/jour (2,5–3,0 mg/kg toutes les 12 heures).

La durée du traitement est de 7–10 jours quelle que soit l'infection. Un traitement plus long peut s'avérer nécessaire en cas d'infections rebelles ou présentant des complications. Si tel est le cas, il est conseillé de surveiller la fonction rénale, auditive et vestibulaire. Un traitement de plus de 10 jours peut éventuellement entraîner des manifestations toxiques. Lorsque l'état clinique le permet, il est recommandé de réduire la posologie.

Instructions spéciales pour le dosage
Patients présentant une altération de la fonction rénale
Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, la posologie doit être adaptée en conséquence et il est recommandé de contrôler les taux plasmatiques de gentamicine. Cela peut par exemple se faire en prolongeant l'intervalle habituel entre les doses. Comme le taux plasmatiques de la créatinine est étroitement corrélé avec la demi-vie plasmatique de la gentamicine, on pourra se baser sur cette dernière pour déterminer les intervalles à ménager entre les doses. Pour calculer la demi-vie plasmatique de la gentamicine (en heures), on multipliera par 4 le chiffre de la créatinine plasmatique (exprimée en mg %). Pour calculer approximativement l'intervalle entre les doses (en heures), on multipliera le taux plasmatique de la créatinine (exprimé en mg/100 ml) par 8 (Tableau 1). Un patient de 60 kg chez qui le taux plasmatique de créatinine est de 2,0 mg% pourra donc recevoir 60 mg (1 mg/kg) toutes les 16 heures (2,0 mg% × 8).

Tableau 1: Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale
Prolongation des intervalles posologiques pour des doses identiques

Poids	Dose	Clairance de la créatinine (ml/min.)	Créatininémie (mg/100 ml)
>60 kg	80 mg (2 ml)	>70	<1,4
		35–70	1,4–1,9
		24–34	2,0–2,8
		16–23	2,9–3,7
		10–15	3,8–5,3
		5–9	5,4–7,2
≤60 kg	60 mg (1,5 ml)	comme ci-dessus	

Poids	Dose	BUN (mg/100 ml)	Intervalle posologique
>60 kg	80 mg (2 ml)	<18	toutes les 8 heures
		18–29	toutes les 12 heures
		30–39	toutes les 18 heures
		40–49	toutes les 24 heures
		50–74	toutes les 36 heures
		75–100	toutes les 48 heures
≤60 kg	60 mg (1,5 ml)	comme ci-dessus	

Chez les patients atteints de graves infections systémiques et présentant des altérations de la fonction rénale, il est parfois préférable d'administrer l'antibiotique plus fréquemment mais à doses plus faibles. Ayant administré la dose initiale habituelle, on divisera la dose normalement recommandée par le taux plasmatique de la créatinine, obtenant ainsi la dose réduite à administrer toutes les huit heures (Tableau 2). Un patient de 60 kg, chez qui le taux plasmatique de créatinine est de 2,0 mg/100 ml recevra donc une dose initiale de 60 mg (1 mg/kg) suivie d'une dose d'entretien d'env. 30 mg (60:2) toutes les 8 heures. On notera que l'état de la fonction rénale peut évoluer en cours d'infection.

Tableau 2: Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale
Diminution des doses pour des intervalles posologiques identiques (8 heures)

Créatininémie (mg/100 ml)	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Doses suivantes (pourcentage de la dose initiale
≤1,0	>100	100
1,1–1,3	70–100	80
1,4–1,6	55–70	65
1,7–1,9	45–55	55
2,0–2,2	40–45	50
2,3–2,5	35–40	40
2,6–3,0	30–35	35
3,1–3,5	25–30	30
3,6–4,0	20–25	25
4,1–5,1	15–20	20
5,2–6,6	10–15	15
6,7–8,0	<10	10

Chez les patients sous hémodialyse, la quantité de gentamicine éliminée du sang peut varier en fonction de divers facteurs, dont la méthode de dialyse. Une séance de 6 heures peut faire baisser de moitié environ la concentration plasmatique de gentamicine. La dose recommandée à la fin de chaque période de dialyse est de 1–1,7 mg/kg, suivant la sévérité de l'infection chez l'adulte et de 2–2,5 mg/kg chez l'enfant.

Ces directives posologiques ne constituent pas un schéma rigide; elles sont censées donner un ordre de grandeur permettant de fixer les doses de l'antibiotique dans les situations où il est impossible de mesurer les taux plasmatiques de la gentamicine. Elles doivent être doublées d'un contrôle attentif des paramètres cliniques et de laboratoire et pourront, si besoin, être modifiées par le médecin traitant.

Voie intraveineuse
Lorsqu'on utilise la voie intraveineuse chez l'adulte, la dose de Garamycin peut-être soit diluée dans 50–200 ml de soluté physiologique stérile ou dans une solution aqueuse à 5% de dextrose et perfusée en 30 minutes à 2 heures (diminuer le volume de la solution chez les nouveau-nés et les enfants). Une dose unique peut être administrée non diluée, en injectant lentement (2–3 minutes) dans la veine ou dans le tuyau de perfusion. A répéter toutes les 8 heures si nécessaire.

Voie sous-conjonctivale
Les doses usuelles de Garamycin se situent entre 10–20 mg, suivant la sévérité de l'infection oculaire. Instiller d'abord un anesthésique local puis injecter la dose appropriée par voie sous-conjonctivale ou intracapsulaire. Pratiquer l'injection dans des conditions d'asepsie rigoureuses à l'aide d'une seringue à tuberculine munie d'une aiguille de 10–13 mm. La dose peut être répétée après 24 heures, si nécessaire.

Traitement par inhalations
Lors d'infections pulmonaires graves, le traitement systémique peut être complété par des inhalations de gentamicine. Administrer l'antibiotique soit en aérosol soit par instillation directe dans la trachée. La dose usuelle est de 20–40 mg pour les adultes et de 15–30 mg pour les enfants. Diluer l'ampoule dans 2 ml de soluté physiologique et répéter l'application toutes les 8–12 heures. Il faut tenir compte d'une inévitable résorption partielle, lorsque la gentamicine est inhalée par aérosol.

Blennorragie chez la femme et urétrite gonococcique chez l'homme
Une dose unique de 240–280 mg de Garamycin par voie intramusculaire a fait la preuve de son efficacité dans l'urétrite gonococcique chez l'homme. Une dose similaire, également administrée par voie intramusculaire, est considérée comme étant efficace contre les infections à gonocoques des organes génitaux inférieurs chez la femme.

Si on utilise la Garamycin (40 mg/ml), il est recommandé d'injecter une moitié de la dose dans chaque muscle fessier.

Traitement combiné
La dose de Garamycin ne doit pas être réduite lorsque celle-ci est utilisée en association avec d'autres antibiotiques.

Contre-indications
Une hypersensibilité à la gentamicine est une contre-indication à son emploi. Des antécédents d'hypersensibilité, de même que de graves réactions de type toxique aux aminoglucosides peuvent également constituer une contre-indication.

Hypersensibilité aux sulfites. La Garamycin contient de l'E 223 comme antioxydant et ne doit donc pas être utilisée chez les personnes ayant une hypersensibilité aux sulfites.

Mises en garde et précautions
Les patients traités par des aminoglucosides doivent être bien surveillés afin de dépister d'éventuels effets secondaires. Chez les patients âgés ou les nouveau-nés dont la fonction rénale est réduite, les paramètres rénaux (azotémie, créatininémie) peuvent être anormalement élevés; une altération de la fonction rénale peut cependant ne pas être visible lors de ces tests de routine. Un contrôle strict de la concentration sérique de gentamicine est donc indispensable. La fonction rénale et les électrolytes sanguins doivent être contrôlés avant, pendant et après le traitement. Ceci est tout particulièrement important pour les personnes âgées et les enfants recevant la Garamycin pendant plus de 7 à 10 jours pour le traitement d'infections graves ou traités par des doses supérieures à celles recommandées pour leur âge, leur poids ou leur fonction rénale estimée.

Comme tous les aminoglucosides, la Garamycin est potentiellement toxique pour le rein. Le risque de néphrotoxicité est accru chez les insuffisants rénaux recevant des doses élevées de Garamycin ou suivant un traitement relativement long.

La Garamycin peut également avoir des effets toxiques au niveau vestibulaire et auditif; ce phénomène s'observe surtout chez les insuffisants rénaux ou chez les patients qui ont une fonction rénale normale mais reçoivent des doses élevées de Garamycin ou chez qui le traitement dépasse la durée recommandée.

Les autres facteurs pouvant augmenter les risques de toxicité sont un âge avancé et une déshydratation.

Il est conseillé de surveiller les concentrations plasmatiques des aminoglucosides, cela dans le but d'assurer des taux efficaces et d'éviter des concentrations potentiellement toxiques. Lorsque l'on contrôle les concentrations sériques maximales de gentamicine, il faut éviter que les pics plasmatiques se maintiennent trop longtemps au dessus de 10–12 µg/ml ou que les taux résiduels se maintiennent trop longtemps au dessus de 2 µg/ml. Des valeurs minimale et/ou maximale excessives dans le sang peuvent augmenter les risques de toxicité pour les reins et le 8ème nerf crânien.

Les quantités de gentamicine administrées par inhalation peuvent varier en fonction du type d'appareil d'inhalation et des conditions d'utilisation. En cas de traitement simultané par des aminoglucosides systémiques, il faut songer à l'éventualité d'une élévation des taux sériques, surtout en cas d'administration endotrachéale directe.

Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale, ainsi que de la fonction du 8ème nerf crânien est recommandée, essentiellement chez les patients pour lesquels une altération de la fonction rénale est connue ou supposée. Des analyses d'urine doivent être réalisées afin de déceler une diminution du poids spécifique, une augmentation de l'excrétion des protéines et la présence de cellules ou de cylindres urinaires. L'azotémie (BUN), la créatininémie ou la clairance de la créatinine doivent être déterminées à intervalles réguliers. En cas de signe d'ototoxicité (vertiges, ataxie, acouphènes, bourdonnements d'oreilles ou perte auditive) ou de néphrotoxicité, la dose doit être adaptée ou le médicament arrêté.

Comme pour d'autres aminoglucosides, l'utilisation locale ou systémique, simultanée et/ou séquentielle, d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques et/ou néphrotoxiques doit être évitée. L'utilisation simultanée de la Garamycin et d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques augmente le risque néphrotoxique : ces médicaments sont les aminoglucosides (par ex. l'amikacine, la gentamicine, la kanamycine, la néomycine, la streptomycine, la tobramycine, la vancomycine), la bacitracine, la polymyxine B, la colistine, les composés organiques du platine (par ex. le cisplatine), le méthotrexate à forte dose, l'ifosfamide, la pentamidine, le foscarnet, certaines substances antivirales (l'aciclovir, le ganciclovir, l'adefovir, le cidofovir, le ténovir), l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs (par ex. la cyclosporine, le tacrolimus) et les produits de contraste radiographiques iodés. Lorsque de telles combinaisons sont administrées, la fonction rénale doit être étroitement contrôlée par des examens de laboratoire appropriés.

Une néphrotoxicité accrue a également été signalée en cas d'administration concomitante d'antibiotiques du groupe des aminoglucosides et de céphalotine.

L'antioxydant métabisulfite de sodium (E 223) contenu dans la Garamycin peut déclencher un bronchospasme; ce risque existe plus particulièrement chez les patients atteints d'asthme bronchique.

La Garamycin contient du métabisulfite de sodium (E223), un sulfite pouvant provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles, y compris des symptômes anaphylactiques, ainsi que des crises d'asthme potentiellement mortelles ou moins graves.

Il faut user des aminoglucosides avec prudence chez les sujets souffrant d'affections musculaires telles que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson; l'action de type curare qu'ils ont parfois sur la fonction neuromusculaire peut, en effet, aggraver la faiblesse musculaire.

De très rares rapports mentionnent des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (épidermolyse aiguë toxique) en cas d'utilisation d'aminoglucosides, dont la gentamicine.

On a constaté des allergies croisées entre aminoglycosides. On veillera à une bonne hydratation des patients pendant le traitement.

Chez les patients souffrant de brûlures étendues, les concentrations sériques d'aminoglucosides peuvent être réduites. Les doses doivent donc être adaptées en fonction de la concentration sérique mesurée.

Un syndrome semblable au syndrome de Fanconi avec aminoacidurie et acidose métabolique a été observé chez certains enfants et adultes traités par la gentamicine.

Le traitement par la gentamicine peut provoquer une forte prolifération de bactéries non sensibles. Si tel est le cas, un traitement approprié doit être instauré.

Interactions

L'emploi simultané de gentamicine et de diurétiques puissants, tels que l'acide étacrynique ou le furosémide, est à éviter, certains diurétiques étant eux-mêmes ototoxiques. En cas d'administration intraveineuse, les diurétiques peuvent renforcer la toxicité des aminoglycosides en modifiant les concentrations plasmatiques et tissulaires de l'antibiotique.

La possibilité d'un blocage neuromusculaire et d'une paralysie respiratoire doit être envisagée lorsque la gentamicine est administrée à hautes doses à des patients recevant déjà des substances neuromusculo-bloquantes, telles que la succinylcholine, la tubocurarine, des anesthésiques ou des transfusions sanguines relativement importantes (teneur en citrate). L'injection de sels de calcium permet de lever un éventuel blocage neuromusculaire.

Comme pour d'autres aminoglucosides, l'utilisation locale ou systémique, simultanée et/ou séquentielle, d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques et/ou néphrotoxiques doit être évitée. L'utilisation simultanée de la Garamycin et d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques augmente le risque néphrotoxique: ces médicaments sont les aminoglucosides (par ex. l'amikacine, la gentamicine, la kanamycine, la néomycine, la streptomycine, la tobramycine, la vancomycine), la bacitracine, la polymyxine B, la colistine, les composés organiques du platine (par ex. le cisplatine), le méthotrexate à forte dose, l'ifosfamide, la pentamidine, le foscarnet, certaines substances antivirales (l'aciclovir, le ganciclovir, l'adefovir, le cidofovir, le ténovir), l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs (par ex. la cyclosporine, le tacrolimus) et les produits de contraste radiographiques iodés. Lorsque de telles combinaisons sont administrées, la fonction rénale doit être étroitement contrôlée par des examens de laboratoire appropriés.

Pour le cisplatine, il est à noter que la néphrotoxicité de la gentamicine peut encore être renforcée environ 3 à 4 semaines après l'administration de cette substance.

Un mélange in vitro d'aminoglucosides avec des antibiotiques bêta-lactames (pénicillines ou céphalosporines) peut provoquer une inactivation réciproque significative. Même lorsqu'un aminoglucoside et une pénicilline sont administrés séparément par des voies

différentes, une réduction de la demi-vie sérique ou de la concentration sérique de l'aminoglucoside a été observée chez des patients souffrant d'une altération de la fonction rénale, mais aussi chez certains patients présentant une fonction rénale normale. Une réduction de la demi-vie sérique de la gentamicine a été rapportée chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère et recevant simultanément de la gentamicine et de la carbénicilline. Normalement, une telle inactivation de l'aminoglucoside n'est cliniquement significative qu'en cas d'insuffisance rénale sévère.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Les aminosides franchissent la barrière placentaire et peuvent nuire à la santé du foetus, lorsqu'ils sont administrés à la femme enceinte. Une surdité totale, irréversible, bilatérale a été rapportée chez des enfants dont les mères avaient été traitées pendant la grossesse par des aminosides, dont la gentamicine. Pour ces raisons, la Garamycin devrait être employée seulement en case de nécessité absolue. Lorsque la gentamicine doit être appliquée pendant la grossesse, ou lorsque la patiente débute une grossesse pendant l'application de gentamicine, elle devrait être avertie des risques potentiels pour le foetus.

Allaitement

L'examen de femmes qui allaitent a montré que des quantités minimes de sulfate de gentamicine passent dans le lait maternel. En raison des effets indésirables potentiellement sévères, il est recommandé de ne pas administrer ce médicament pendant l'allaitement ou d'arrêter l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En cas de survenue d'éventuels effets indésirables, tels que vertiges, obnubilation, perte auditive, léthargie, confusion, convulsion ou troubles visuels, Garamycin peut compromettre l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Effets indésirables

Très fréquents (>1/10); fréquents (>1/100, <1/10); occasionnels (>1/1'000, <1/100); rares (>1/10'000, <1/1'000); très rares (<1/10'000).

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique
Occasionnels: Splénomégalie: augmentation ou diminution du nombre de réticulocytes, anémie, leucopénie, granulocytopénie, éosinophilie, thrombocytopénie.

Rares: Agranulocytose passagère, diminution du taux de calcium, de magnésium, de sodium et de potassium.

Troubles du système immunitaire
Occasionnels: Réactions anaphylactiques.

Très rares: Syndrome de Steven-Johnson, épidermolyse aiguë toxique (syndrome de Lyell).

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Rares: Oedème du larynx, perte d'appétit, amaigrissement.

Très rares: Acidose métabolique.

Troubles psychiatriques
Rares: Dépression, léthargie, confusion.

Troubles du système nerveux
Occasionnels: Perte de sensibilité, convulsions.

Rares: Pseudotumeur cérébrale, syndrome cérébral organique aigu, céphalées.

Troubles oculaires
Occasionnels: Troubles de la vue.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif
Fréquents à très fréquents: Etourdissement, vertiges, bourdonnements d'oreilles, perte auditive, acouphènes.

Rares: Surdité.

Troubles cardio-vasculaires
Occasionnels: Hypotension, hypertension.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Occasionnels: Dépression respiratoire.

Rares: Fibrose pulmonaire.

Troubles gastro-intestinaux
Occasionnels: Nausées, vomissements, stomatite.

Rares: Augmentation de la salivation.

Troubles hépato-biliaires
Occasionnels: Hépatomégalie passagère, augmentation des SGOT, SGPT et LDH, ainsi que des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
Occasionnels: Fourmillements, rash, démangeaisons, urticaire, sensation de brûlures généralisées.

Rares: Alopécie, purpura.

Troubles de l'appareil locomoteur
Occasionnels: Tressautements musculaires, arthralgies, douleurs articulaires, syndrome pseudo-myasthénique.

Troubles rénaux et urinaires
Fréquents à très fréquents (patients à risque): Réactions néphrotoxiques (cylindrurie, protéinurie), augmentation du BUN, du NPN, de la créatininémie.

Rares: Oligurie.

Troubles généraux et du site d'administration
Occasionnels: Fièvre, atrophie sous-cutanée, nécrose du tissu adipeux au niveau du site d'injection.

Néphrotoxicité
Des effets secondaires sont plus fréquemment constatés chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale, chez les patients suivant un traitement à long terme et chez les patients recevant des doses supérieures aux doses recommandées. Les patients les plus âgés et les plus jeunes présentent les plus grands risques et il est conseillé de les soumettre à une surveillance clinique étroite. Un bilan initial ainsi qu'un contrôle régulier de la fonction rénale et des électrolytes sériques sont indiqués chez les patients suivant un traitement prolongé (par ex. plus de 7 à 10 jours) ou en cas d'utilisation de doses plus élevées que celles correspondant au poids, à l'âge et à la fonction rénale estimée.

Neurotoxicité

Des effets secondaires ont été rapportés sur le 8ème nerf crânien, touchant aussi bien le nerf vestibulaire que le nerf acoustique. Ceci a essentiellement été constaté chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et chez les patients recevant des doses élevées et/ou suivant un traitement prolongé. Les symptômes regroupent des vertiges, des étourdissements, des acouphènes, des bourdonnements d'oreilles et une perte auditive. Une perte auditive se manifeste tout d'abord par une diminution de la perception des fréquences hautes et peut être irréversible. Tout comme pour d'autres aminoglucosides, des altérations vestibulaires irréversibles sont possibles. Les autres facteurs augmentant le risque de toxicité peuvent être une déshydratation, l'administration simultanée d'acide étacrynique ou de furosémide ou une exposition antérieure à d'autres substances ototoxiques.

Hypersensibilité aux sulfites: La Garamycin contient du métabisulfite de sodium (E 223) comme antioxydant; celui-ci peut provoquer des réactions d'hypersensibilité chez les patients prédisposés (érythème, urticaire, angioedème, rhinite, asthme, choc circulatoire).

Surdosage
En cas de surdosage ou de réactions toxiques, une dialyse péritonéale ou une hémodialyse accélérera l'élimination de la gentamicine. En cas de dialyse péritonéale, le taux d'élimination de la gentamicine est nettement plus faible par qu'en cas d'hémodialyse. Une exsanguino-transfusion peut également être envisagée chez les nouveau-nés. Ces procédés sont particulièrement importants pour les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Propriétés/Effets
Code ATC: J01GB03

Mécanisme d'action
La gentamicine inhibe la croissance des bactéries sensibles en déprimant leur synthèse des protéines. Elle exerce sur les germes pathogènes Gram négatif et Gram positif une action bactéricide reposant sur sa liaison à la sous-unité 30S du ribosome bactérien.

La gentamicine est efficace contre un large spectre de bactéries pathogènes à Gram positif et négatif, dont Escherichia coli, les bactéries du genre Proteus (indole positif et négatif), telles que Proteus mirabilis, P. morganii et P. vulgaris, les bactéries du genre Providencia, telles que Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, les bactéries du groupe Klebsiella-Enterobacter-Serratia, les bactéries du genre Citrobacter, les bactéries du genre Staphylococcus (coagulase positive et négative), Neisseria gonorrhoeae, les salmonelles et les shigelles.

La sensibilité des bactéries peut être mesurée à l'aide de disques contenant 10 µg de gentamicine; la grandeur des zones d'inhibition a la signification suivante: ≥15 mm = «sensible», 13–14 mm = «intermédiaire», ≤12 mm = «résistant» (méthode de Bauer-Kirby).

Le tableau ci-dessous donne les bactéries, classées selon leur sensibilité à la gentamicine.

Agent pathogène	CMI50 µg/ml	CMI90 µg/ml	Sensibles %
Staphylococcus (coagulase-négatif)	50	100	18
Enterobacter sp.	0,4	0,8	100
Serratia	0,8	3,12	100
Klebsiella sp.	0,8	3,12	95
Proteus mirabilis	3,12	6,25	70
Escherichia coli	0,8	3,12	94
Pseudomonas aeruginosa	0,8	12,5	79
Staphylococcus	0,2	25	78
Proteus (indole pos.)	1,56	100	71

Les bactéries suivantes sont généralement résistantes aux aminoglycosides: les méningocoques, Streptococcus pneumoniae, la plupart des espèces de streptocoques, en particulier celles du groupes D, les mycoplasmes, les Chlamydiae et les anaérobies tels que Bacteroïdes sp. ou Clostridium sp.

Les études in vitro ont montré qu'un aminoglucoside combiné à un antibiotique intervenant dans la synthèse de la paroi cellulaire peut exercer une action synergétique contre certaines souches de streptocoques du groupe D. La combinaison de gentamicine et de pénicilline G a un effet bactéricide synergétique contre pratiquement toutes les souches de Streptococcus faecalis et leurs variétés (S. faecalis var. liquifaciens, S. faecalis var. zymogenes), S. faecium et S. durans. Un effet bactéricide renforcé contre bon nombre de ces souches a également pu être montré in vitro pour les combinaisons de gentamicine et d'ampicilline, de carbénicilline, de nafcilline ou d'oxacilline.

La combinaison de gentamicine et de carbénicilline a des effets synergétiques contre de nombreuses souches Pseudomonas aeruginosa. Un effet synergétique a pu être montré in vitro contre d'autres organismes à Gram négatif pour les combinaisons de gentamicine et de céphalosporines.

Les résistances: La résistance des bactéries à la gentamicine se développe lentement et graduellement; on ne connaît pas de mutations provoquant d'un seul coup (one step) une forte résistance.

Les phénomènes de résistance croisée à d'autres antibiotiques du groupe des aminoglycosides sont fréquents. Il est donc fortement recommandé de faire un antibiogramme avant de commencer le traitement, cela d'autant plus que la résistance des germes Gram négatif peut accuser des variations considérables d'un hôpital à l'autre.

Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption gastro-intestinale de la gentamicine étant pratiquement nulle, il est possible d'utiliser une forme orale lorsqu'il est nécessaire de combattre les germes au niveau intestinal. S'agissant de traiter des infections systémiques, la gentamicine doit toujours être administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques maximales sont généralement de l'ordre de 8 µg/ml dans les 30–60 minutes suivant l'administration d'une dose intramusculaire de 80 mg de Garamycin; chez l'adulte, les taux plasmatiques restent mesurables pendant 6–8 heures.

Les concentrations plasmatiques atteintes dans les 30–60 minutes suivant une dose intramusculaire de 1 mg/kg sont les suivantes:

1,5 µg/ml chez les enfants de six mois à 5 ans;

2,0 µg/ml chez les enfants de 5–10 ans;

2,8 µg/ml chez les enfants de plus de 10 ans;

ces concentrations se maintiennent pendant un maximum de 8 heures.

Si l'on administre la gentamicine en perfusion intraveineuse pendant 2 heures, les concentrations plasmatiques sont de même valeur que par voie intramusculaire.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, les perfusions de courte durée (30 min) donnent des concentrations maximales d'env. 12 µg/ml pour une dose de gentamicine de 80 mg. Le fait d'administrer une dose de 1,0 mg/kg de gentamicine par voie i.v. ou i.m. toutes les 8 heures à des patients dont la fonction rénale est normale n'entraîne pas de phénomènes d'accumulation dans le plasma.

Chez le nourrisson, l'administration d'une dose unique de 2,5 mg/kg se traduit généralement par des pics plasmatiques de 3–5 µg/ml.

Distribution

Le volume de distribution de la gentamicine est de l'ordre de 0,2–0,3 l/kg, ce qui correspond approximativement au compartiment extracellulaire. Après une administration parentérale, la gentamicine peut être décelée dans le sérum, la lymphe, les tissus, les expectorations et dans les liquides péricardique, pleural, synovial et péritonéal. Les concentrations dans le cortex rénal peuvent parfois être huit fois supérieures au taux habituel dans le sérum. Les concentrations dans la vésicule biliaire étaient généralement faibles et indiquaient une excrétion biliaire minimale. La gentamicine traverse les membranes lipoïdes mais n'atteint que des concentrations réduites dans l'humeur aqueuse et le lait maternel. Elle traverse la barrière placentaire et atteint dans le sang du foetus 40% environ des concentrations plasmatiques mesurées chez la mère. Les aminoglucosides diffusant mal dans l'espace sous-arachnoïdien après une administration parentérale, les concentrations de gentamicine dans le liquide céphalorachidien sont souvent faibles et dépendent de la dose, du taux de pénétration et de l'importance de l'inflammation méningée.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 30%, la liaison aux érythrocytes de 10%.

Métabolisme

La gentamicine n'est pratiquement pas métabolisée par l'organisme humain et s'élimine sous forme intacte dans l'urine.

Elimination

Après administration à des patients présentant une fonction rénale normale, 70% ou plus de la dose administrée sont éliminés dans l'urine dans les 24 heures par filtration glomérulaire (sans réabsorption). Une petite partie est éliminée par la bile et les selles.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique est de 1-3 heures, quel que soit le mode d'administration. Chez le nourrisson, dont la fonction rénale n'est pas encore pleinement développée, sa durée est de l'ordre du double.

Il existe une forte corrélation entre les taux endogènes de clairance de créatinine et de créatinine sérique et la demi-vie sérique de la gentamicine. Les résultats de ces examens peuvent servir de guide pour adapter les doses chez les patients insuffisants rénaux (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Cinétique pour certains groupes de patients

On constate chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère une diminution de la concentration des aminoglucosides dans l'urine ainsi qu'une moins bonne pénétration du parenchyme rénal. Il convient de tenir compte de cette élimination réduite de l'antibiotique de même que de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité potentielles des aminoglucosides lorsque l'on traite des patients souffrant d'infections des voies urinaires.

Des brûlures étendues de la surface corporelle (volume accru de liquide extracellulaire) peuvent modifier la pharmacocinétique et empêcher les aminoglucosides d'atteindre leurs taux plasmatiques habituels. Il est donc particulièrement important d'effectuer chez ce type de patient des contrôles des concentrations plasmatiques qui permettront d'ajuster les doses en conséquence.

La demi-vie plasmatique peut atteindre 56–70 heures en cas d'anurie. Elle est de 3-10 heures chez les sujets sous hémodialyse. La dialyse péritonéale a de ce point de vue un effet nettement moins marqué. Chez les patients atteints de mucoviscidose, la demi-vie est fortement raccourcie.

Données précliniques

Des recherches sur la toxicité chronique de la gentamicine ont révélé dans diverses espèces animales l'existence d'un effet néphrotoxique et ototoxique. Les travaux portant sur la mutagénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène de ce médicament, cependant, les données actuellement disponibles ne permettent pas de tirer de conclusion définitive sur les risques. Aucune expérimentation animale de longue durée portant sur le potentiel oncogène de la substance n'est disponible.

Remarques particulières

Incompatibilités

Attention!

La Garamycin ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments et doit toujours être administrée séparément.

La Garamycin est destinée à une utilisation unique. Après la prise de la dose nécessaire, la solution injectable restante doit être jetée.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Pas d'exemple connu.

Stabilité
Ne pas utiliser le médicament au-delà de la date d'expiration («EXP») figurant sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage
Le médicament doit être conservé hors de portée des enfants!

Garamycin solution injectable/Garamycin Pediatric solution injectable doivent être conservées à la température ambiante (15–25 °C).

Remarques concernant la manipulation
Garamycin/Garamycin Pediatric sont destinées à une utilisation unique. Après la prise de la dose nécessaire, la solution injectable restante doit être jetée.

Numéro d'autorisation
33380 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Essex Chemie AG, Lucerne.

Mise à jour de l'information
Octobre 2006.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [09.04.2008]